

Kolonkarzinom

Themenblock Blut / Onkologie

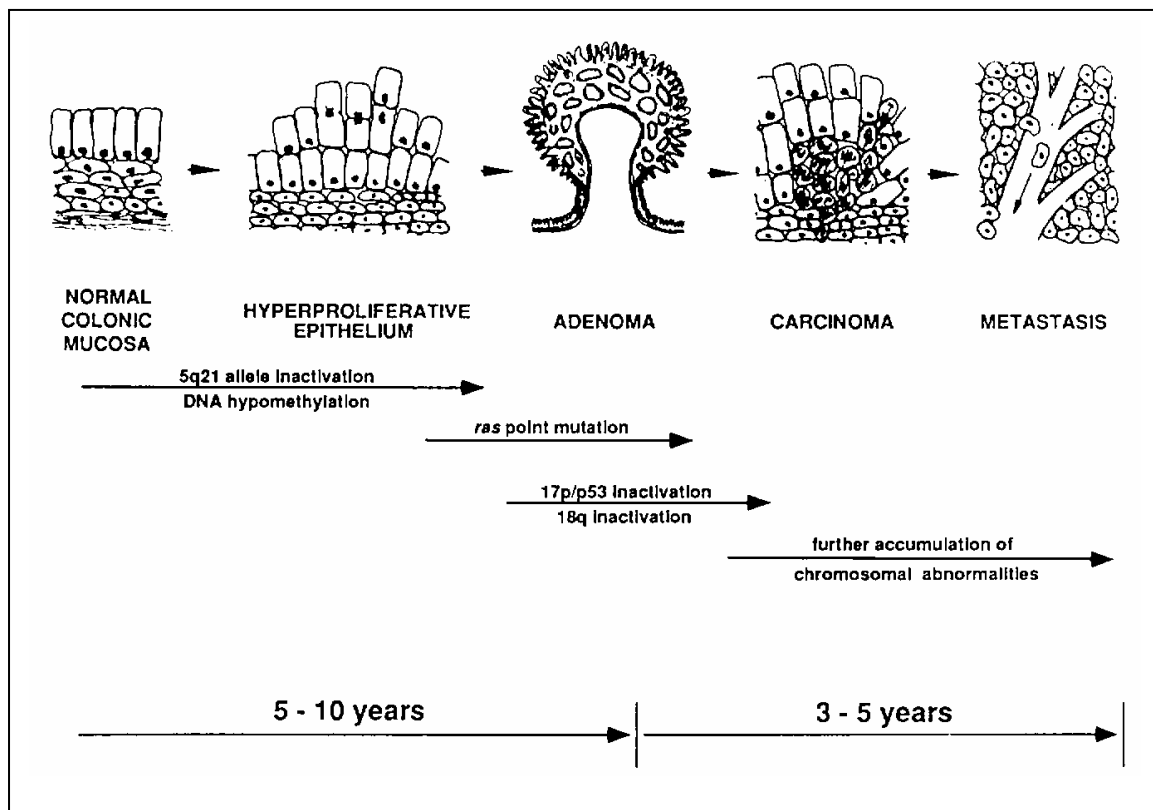
Handout für die Vorlesung im 3. Jahreskurs

Prof. Dr. D. Oertli ¹, Prof. Dr. Ch. Beglinger², Fr. Dr. V. Hess³
¹Chirurgische Klinik, Abteilungen für ²Gastroenterologie und
³Onkologie des Dept. Innere Medizin des Universitätsspital Basel

1. Aetiologie und Pathogenese

Entstehung aus primär benignen Polypen über einen Zeitraum von ca. 5-10 Jahren (**Abb. 1**). Adenom-Karzinomsequenz mit definierten und heute bekannten molekulargenetischen Veränderungen in den Epithelzellen¹.

Abb.1 Adenom-Karzinom-Sequenz

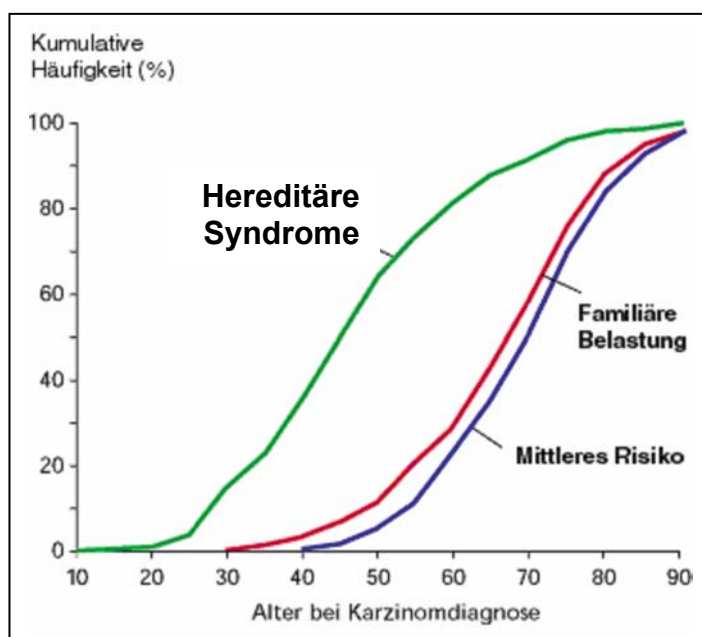


Tumorentstehung unter exogenem (fettreiche Ballaststoff-arme Ernährung, rotes Fleisch) und auch endogenem Einfluss (**Tab.1**).

Tab. 1 Endogene Faktoren für die Entstehung des Kolonkarzinomes

Eigenanamnese <ul style="list-style-type: none"> • kolorektale Adenome synchron oder metachron • kolorektales Karzinom
Familienanamnese <ul style="list-style-type: none"> • Polyposis- und Non-Polyposis Syndrome • gehäuftes Aufkommen familiärer Kolonkarzinome
entzündliche Darmerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Colitis ulcerosa (v.a. bei hochgradiger Dysplasie) • M. Crohn

Das Auftreten des kolorektalen Karzinomes schwankt von Land zu Land bis um einen Faktor 20. Das Risiko, bei uns an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, liegt zwischen 3 und 5%. Sind nahe Verwandte bereits an einem Dickdarmkrebs erkrankt, steigt das Risiko rasch auf 15-30% an. Der Tumor ist zwar beim jungen Erwachsenen ohne zusätzliche Risikofaktoren selten, ab dem 50. Lebensjahr tritt er jedoch zunehmend häufig auf (**Abb. 2**).

Abb. 2 – Aetiologie und Auftreten des Kolonkarzinomes

In der Schweiz erkranken jährlich 1900 Männer und 1800 Frauen an kolorektalem Karzinom, von diesen sterben 1692 Patienten an der Krankheit (45 %), weshalb von einer Heilungsrate von ca. 55 % ausgegangen werden kann (Statistisches Jahrbuch der Schweiz 2002).

2. Klinik

Patienten haben meistens keine Abdominalschmerzen. Stuhlnregelmässigkeit (Wechsel zwischen Diarrhoe und Obstipation), ungewollte Gewichtsabnahme und pathologische Beimengungen im Stuhl (Schleim, Blut, Meläna) sind Warnsymptome. Häufig findet sich nur eine Anämie bedingt durch chronischen okkulten Blutverlust durch das Karzinom (v.a. bei Tumore des rechten Hemicolon).

3. Diagnostik

3.1. Präoperative Diagnosestellung

Sorgfältige Anamneseerhebung, Abdominale Untersuchung, rektale digitale Austastung. Apparative Untersuchungen: Koloskopie inkl. Biopsie, Leberonografie (Zum Staging: Ausschluss von Metastasen), CEA-Titer Bestimmung fakultativ (zu wenig sensitiv für kleine Karzinome); falls aber präoperativ erhöht, ist er ein idealer Tumormarker für postoperative Kontrollen. Hämooccult-Test zu wenig sensitiv und v.a. auch nicht spezifisch, wird deshalb nicht empfohlen. Beurteilung der allgemeinen Operabilität: Kardiovaskuläre Risikofaktoren, Nieren- und Leberfunktion: Blutbild, Gerinnung, Chemogramm.

3.2. Präoperative Risikoevaluation

Das Vorliegen von Aszites und einer Hybernatriämie gelten als Risikofaktoren für die Kolonresektion. Eingeschränkte Nierenfunktion, ein eingeschränktes Sensorium, ein tiefes präoperatives Serumalbumin sowie verlängerte PTT-Zeit (Gerinnungsstörung) sind ungünstige Voraussetzungen für eine risikolose Kolonresektion².

3.3. Screening für das Kolorektale Karzinom

Die Screeningmethode mit dem Hämooccult-Test ist möglich, weil die gutartigen Adenome und vor allem auch bereits kleine Tumoren häufig bluten. In grossen prospektiven Studien wurde der Stuhl bei Zehntausenden von Individuen in vorgegebenen Intervallen auf occultes Blut getestet und die Probanden mit positivem Blutnachweis im Stuhl anschliessend endoskopisch auf das Vorliegen von Tumoren oder Adenomen im Darm untersucht. Mittels jährlichen Stuhlkontrollen konnte beispielsweise im Minnesota Trial³ die Dickdarmkrebs bedingte Mortalität um 33% gesenkt werden, wobei allerdings 38% der Probanden ein positives Testergebnis hatten und deswegen endoskopisch mittels Koloskopie abgeklärt werden mussten. Andere ähnlich grosse Studien in Skandinavien⁴ und England⁵ bestätigten diese Ergebnisse (Tab. 1). Einige Kritiker weisen darauf hin, dass möglicherweise nicht das Haemooccult-Screening sondern vielmehr die dann initiierten Koloskopien für die Mortalitätsreduktion verantwortlich seien. Hauptprobleme dieser Screeningmethode sind die ungenügende Spezifität, Sensitivität und die Compliance.

Der Nutzen der endoskopischen Untersuchung des distalsten Dickdarmanteiles (Sigmoidoskopie) wurde in verschiedenen Studien untersucht. Mittels Sigmoidoskopie in Abständen von fünf Jahren und Folge-Koloskopien bei nachgewiesenen Adenomen im rektosigmoidalen Bereich kann die Inzidenz kolorektaler Karzinome, wie auch die Tumor bedingte Mortalität um circa 40% gesenkt werden. Keinen Einfluss hat dieses Screening jedoch auf das Auftreten proximalerer Tumoren. Diesen Nachteil versuchte man durch zusätzliche jährliche Suche nach verborgenem Blut im Stuhl wett zu machen. Im Idealfall bei guter Compliance konnte hiermit effektiv das Auftreten von kolorektalen Karzinomen um 60% gesenkt werden^{6,7}.

4. Chirurgische Behandlung

4.1. Onkologische Chirurgie am Dickdarm

Die Prinzipien einer onkologischen Resektion werden beim Kolonkarzinom angewandt: Resektion des Tumors mitsamt dem regionären lymphatischen Abflussgebiet entlang der mesenterialen Gefässe *en bloc*. Gegebenenfalls Mitresektion benachbarter, Tumordinfiltrierter

Organe (Magen, Milz, Niere, Harnblase etc) selten nötig, bei fortgeschrittenen T4-Karzinomen, sog. multiviszzerale Resektion.

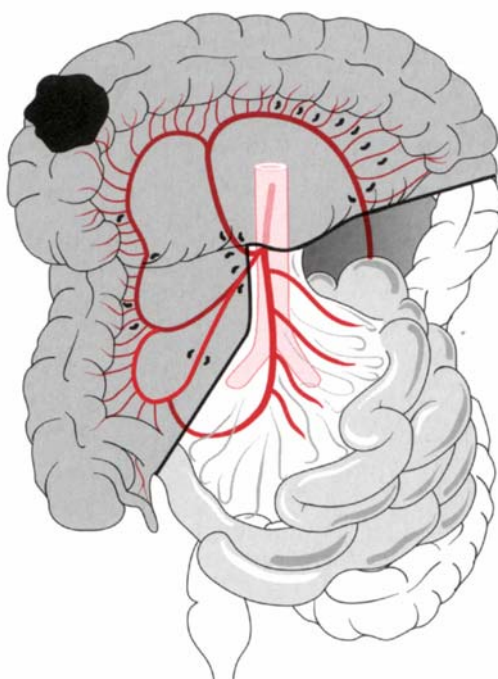
4.2. Standardresektionen am Dickdarm

Entsprechend der Tumorlokalisation und des lymphatischen Abflusses resultieren standardisierte, anatomisch definierte Resektionen (**Tab. 2**) Wegen der Notwendigkeit der zentralen Absetzung der Arterien im Bereiche deren Ursprunges zur regionären Lymphadenektomie fallen relativ grosse Darmstücke weg. Ein luminaler Resektionsabstand von 5 cm oral und aboral des Tumors würde ansonsten genügen.

Tab. 2 Standard-Resektionstypen beim Kolonkarzinom

Tumorlokalisation	Resektionstyp	entferntes Lymphabflussgebiet
Coecum und Colon ascendens	Hemikolektomie rechts	A. ileocolica A. colica dextra
rechte Kolonflexur und orales Colon transversum	erweiterte Hemikolektomie rechts (Abb. 3)	A. ileocolica A. colica dextra A. colica media A. gastroepiploica dextra
Colon transversum	Transversumresektion	A. colica dextra
linke Kolonflexur	erweiterte Hemikolektomie links	A. colica media A. colica sinistra
Colon descendens und orales Colon sigmoideum	Hemikolektomie links	A. colica sinistra
mittleres und aborales Sigma	Radikale Sigmaresektion	A. mesenterica inferior

Abb. 3. Erweiterte Hemikolektomie rechts bei Tumor der rechten Colonflexur



4.3. Spezialfall: Tumor-bedingte Obstruktion

Stenosierende Tumore, die zu einem mechanischen Colonileus führen, stellen besonders schwierige Situationen dar. Notfallmässige Resektionen bei nicht vorbereiteten Patienten – oft in ungenügendem Ernährungszustand - sind hier angezeigt. Bei Tumoren des rechtsseitigen Hemicolon und Colon transversum wird in der Regel eine Hemicolektomie rechts oder erweiterte Hemicolektomie rechts durchgeführt. Stenosierende Tumore an der linken Colonflexur und weiter aboral bedürfen hingegen einer Linksresektion (Hemicolektomie links, ggf. erweitert). Hier ist eine Reanastomosierung zwischen dem vorgeschalteten (oft dilatierten) Colonanteils mit dem aboralen Colon / Rektum manchmal zu wenig sicher (Gefahr der Anastomoseninsuffizienz), weshalb hier u.U. eine Diskontinuitätsoperation (Resektion nach Hartmann: enständige Colostomie und Blindverschluss des Rektum) gewählt wird. Die Wiederherstellung der Darmkontinuität erfolgt dann frühestens 6 Wochen postoperativ nach allgemeiner Erholung des Allgemeinzustandes der Patienten.

Notfallmässige Colonresektionen sind mit einer erhöhten perioperativen Mortalität behaftet. Auch das Langzeitüberleben ist bei notfallmässig operierten Patienten schlechter als bei Patienten mit Elektivresektionen⁸.

4.4. Spezialfall Tumor-Perforation

Tumorperforation kommt in zwischen 2.6 und 6.5 % der Fälle vor und stellt ebenfalls einen Notfall dar⁷. Aufgrund der Tumorzeldissemination sind die Patienten gefährdet bezüglich des Auftretens eines lokoregionären Rezidives und der Peritonealkarzinose. Perforierte Tumore gelten als pT4 Tumore und haben eine schlechte Langzeitprognose (vergl. Abschnitt 5, pathologische Klassifikation).

4.5. Komplikationen der chirurgischen Behandlung

Die postoperative Mortalität differiert in Abhängigkeit vom Operationsverfahren zwischen 4 – 10 %. Als Ursache gelten vornehmlich kardiopulmonale und septische Komplikationen. Auch die postoperative Morbidität variiert in Abhängigkeit vom Operationsverfahren zwischen 22 % (Kolon) bis 30 % (Rektum), wobei die septischen Komplikationen (meist aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz) dominieren (Tab. 3 ; nach⁹).

Tabelle 3

Ausgewählte spezifische postoperative Komplikationen (Anastomoseninsuffizienz extra betrachtet wegen Bezug zur Zahl der angelegten Anastomosen)			
	Rektum n (%)	Kolon n (%)	Gesamt n (%)
Operationspflichtige Nachblutung	26 (1,8)	19 (0,8)	45 (1,2)
Mechanischer Ileus	41 (2,9)	27 (1,2)	68 (1,8)
Platzbauch	30 (2,1)	44 (1,9)	74 (2,0)
Aseptische Wundheilungsstörungen	61 (4,3)	94 (4,2)	155 (4,2)
Wundinfektion Laparotomie	74 (5,2)	114 (5,0)	188 (5,1)
Wundinfektion Sakralhöhle	65 (4,5)	2 (0,1)	67 (1,8)
Atonie >3 Tage	68 (4,8)	138 (6,1)	206 (5,6)
Stuhlfistel	22 (1,5)	13 (0,6)	35 (0,9)
Intraabdominaler/ retrorektaler Abszess	21 (1,5)	22 (1,0)	43 (1,2)
Komplikation an Kolostomie	17 (1,2)	3 (0,1)	20 (0,5)
Spezifische postoperative Komplikationsrate	417 (29,1)	493 (21,8)	910 (24,6)

4.4. Risikofaktor Chirurg

Chirurgische Spezialisierung bringt mehr Erfahrung und letztendlich auch eine bessere Behandlungsqualität. Dies ist auch am Beispiel der Kolonresektion erwiesen. Die Analyse über eine Zeitperiode von 4 Jahren im New York State¹⁰ zeigt, dass die Patienten, welche von den Chirurgen operiert worden sind, die mehr als 79 Fälle hatten, die niedrigste Mortalität aufwiesen.

Tabelle 4 Erfahrung des Chirurgen und Mortalität

Surgeon Volume	No. of surgeons	No. of patients	Mortality rate	Adj. Odds Ratio (95% CI)
1 - 27	2002	11894	6.3 %	2.12 (1.75 - 2.56)
28 - 47	346	12372	4.2 %	1.19 (0.98 - 1.44)
48 - 78	201	12162	4.3 %	1.33 (1.08 - 1.64)
79 +	102	12100	3.2 %	1.00
Total	2651	48528	4.6 %	

5. Pathologische Klassifikation

Die pathologisch-histologische Stadieneinteilung geschieht nach der bewährten – und prognostisch relevanten – Klassifikation, bei welcher die Variablen: Tumorpenetration durch die Darmwand (T), Nodaler Tumorbefall (N) und Metastasen (M) beschrieben werden.

Tab. 5: TNM-Klassierung kolorektaler Karzinome nach UICC¹¹

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor nicht bestimmbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial oder Invasion der Lamina propria mucosae ¹
T1	Karzinom infiltriert Submukosa
T2	Karzinom infiltriert Muscularis propria
T3	Karzinom durchbricht Muscularis propria und infiltriert Subserosa oder das nicht peritonealisierte perikolische oder perirektale Fettgewebe
T4	Karzinom infiltriert direkt andere Organe oder Strukturen (T4a) oder perforiert das viszerale Peritoneum (T4b)
N - Regionaler Lymphknotenstatus	
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 - 3 regionalen Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionalen Lymphknoten ²
M - Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
¹ Intraepitheliale Tumorzellen oder solche innerhalb der Lamina propria mucosae <u>ohne</u> Infiltration der Muscularis mucosae oder Submukosa. ² Eine >3 mm messende Metastase im perirektalen oder perikolischen Fettgewebe ohne histologischen Anhalt für einen Lymphknoten wird als Lymphknotenmetastase klassiert. Eine Metastase <3 mm wird als diskontinuierliche Ausbreitung mit T3 klassiert.	

Von diesen Kriterien leitet sich die Stadieneinteilung des American Joint Committee on Cancer des Kolonkarzinomes (Stadium I-IV) ab (**Tab. 6**). Parallel dazu aufgelistet sind die

beiden älteren - heute weniger gebräuchlichen – nach Dukes und Astler-Coller benannten Klassifikationen sowie die 5 Jahres Ueberlebensraten.

Tab. 6 Stadieneinteilung des Kolonkarzinomes

TNM Kriterien	AJCC/TNM Stadien	Dukes Klassifikation	Astler-Coller Klassifikation	5 Jahres Ueberlebensraten
Tis, N0, M0	O			
T1, N0, M0, oder T2, N0, M0	I	A	A, B1	93%
T3, N0, M0	IIA	B	B2	85%
T4, N0, M0	IIB	B	B3	72%
T1-2, N1, M0	IIIA	C	C1	83%
T3-4, N1, M0	IIIB	C	C2, C3	64%
jedesT, N2, M0	IIIC	C	C1, C2, C3	44%
jedesT, jedesN, M1	IV		D	8%

6. Prognose

6.1. Heilungsraten

Die Prognose nach kurativer Resektion des Kolonkarzinomes korreliert mit dem TNM stadium, dem Grading (Differenzierungsgrad) und der Vollständigkeit der Resektion (R-Kriterium: **Tab. 7**). Die Ausdehnung des Karzinoms in angrenzende Strukturen wird auch im TNM-System berücksichtigt. Die Infiltration von Nachbarorganen hat in einer Studie die 5-Jahres-Überlebensrate drastisch gesenkt (27% vs. 88%), in einer weiteren Untersuchung betrug die Überlebensrate gar nur 9%.

Tab. 7: R-Klassierung	
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2a	Makroskopisch Residualtumor, mikroskopisch nicht gesichert
R2b	Makroskopisch Residualtumor, mikroskopisch gesichert

Abbildung 4 listet die 5 Jahres-Ueberlebensraten auf geordnet nach dem T- und nach dem N-Kriterium, die sich als klare prognostisch aussagekräftige Variablen erweisen. Beim nodalen Befall erweist sich die Metastasierung von 4 und mehr lymphknoten als prognostisch ungünstig (Abb. 5). Dieser Umstand ist in der letzten Revision des TNM Systems berücksichtigt worden (N2 versus N1 – Klassifikation).

Abbildung 4

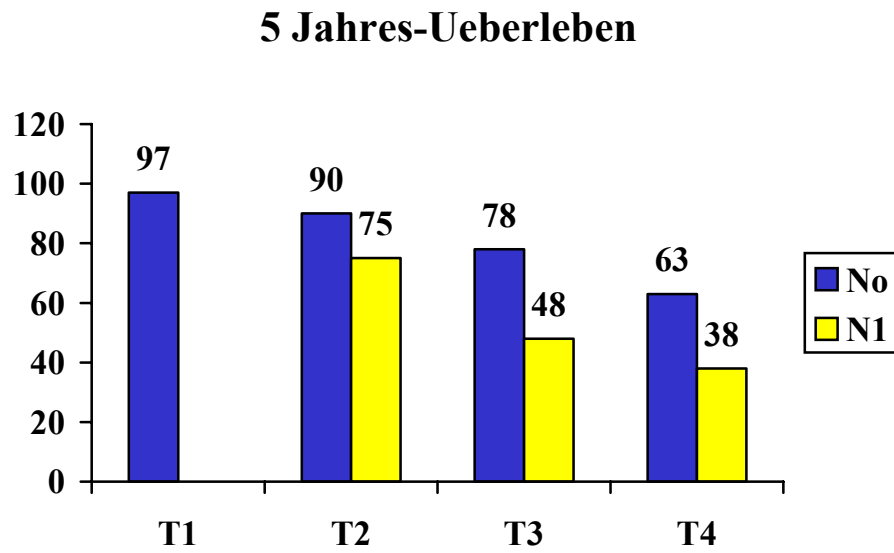
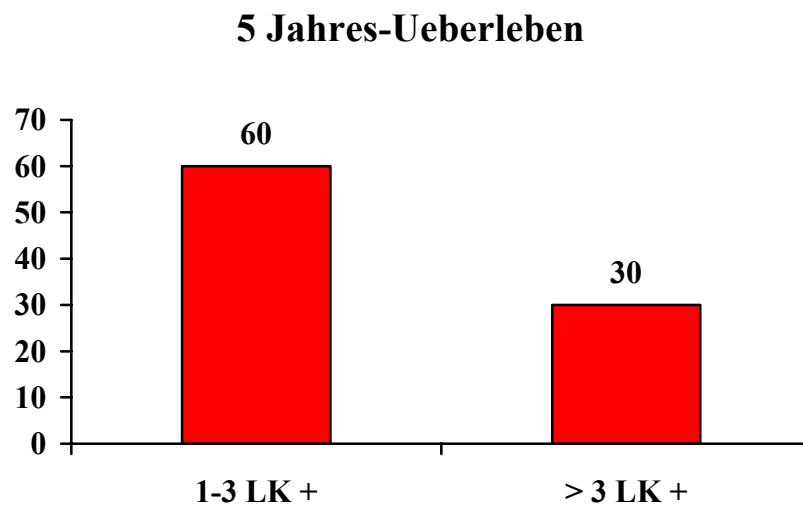


Abbildung 5



6.2. Systemische Tumorbehandlung

Die Chemotherapie ist in der Behandlung des Colonkarzinoms in zwei grundsätzlich verschiedenen Krankheitsituationen indiziert:

- 1) **palliativ** bei metastasierter Erkrankung
- 2) **adjuvant**, das heisst nach erfolgreicher Resektion einer lokalisierten Erkrankung zur Verminderung der Rückfallrisikos

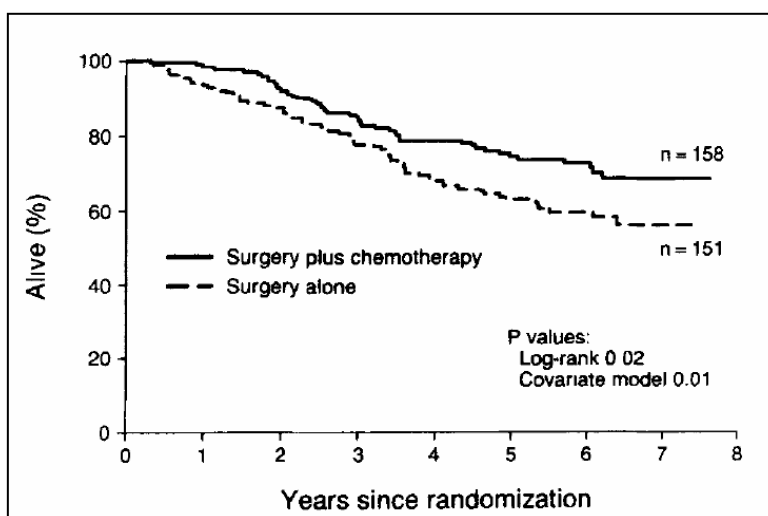
Es stehen mehrere wirksame Substanzen zur Verfügung: klassische Zytostatika (Fluorouracil, Oxaliplatin, Irinotecan), Zytostatika in Tablettenform (Capecitabine) und Antikörper (Bevacizumab, Cetuximab).

Ad 1) Wenn **Fernmetastasen** vorliegen, ist bei den meisten Patienten eine Heilung nicht möglich (Ausnahme: solitäre Lebermetastasen, die reseziert werden können). Mit einer palliativen Chemotherapie können bei einer Mehrzahl der Patienten **Krankheitssymptome** und damit die **Lebensqualität** verbessert werden. Auch die **Lebenszeit** wird durch palliative Chemotherapie deutlich verlängert: von median ca. 6 Monaten ohne Therapie auf mediane Ueberlebenszeiten >20 Monate mit modernen Kombinationstherapien.

Ad 2) Wenn keine Fernmetastasen vorliegen, aber bei der Tumorresektion Lymphknoten tumorbefallen sind, ist das Rückfallrisiko – trotz kompletter chirurgischer Resektion – hoch: je nach Stadium zwischen 40-60%. Durch eine adjuvante Chemotherapie, die während 6 Monaten nach erfolgreicher Operation (ambulant) durchgeführt wird, kann dieses Risiko um etwa ein Drittel reduziert werden (siehe Figur).

Für Berechnungen des Rückfallrisikos je nach Initialstadium empfiehlt sich das frei zugängliche Programm: www.adjuvantonline.com

Abbildung 6: Ueberlebenskurve von Patienten mit nodal-positivem Colonkarzinom mit bzw. ohne adjuvanter Chemotherapie (aus O'Connell et al. Journal of Clinical Oncology, 1997)



7. Postoperative Nachsorge

Die Notwendigkeit der koloskopischen Überwachung nach Polypentfernung bzw. nach kurativ reseziertem Kolonkarzinom zur frühzeitigen Erfassung eines Zweitpolypen oder eines metachronen Karzinomes ist unbestritten. Keine Einigkeit besteht hinsichtlich der Nachsorge für die frühzeitige präsymptomatische Erfassung von Metastasen (v.a. in Leber). Es ist nicht belegt, dass eine regelmässige Überwachung (klinische Untersuchung, Blutanalysen, Ultraschall oder Computertomographie) das Überleben von Patienten mit operiertem Kolonkarzinom verbessert. Studien haben gezeigt, dass eine regelmässige Nachsorge aus Patientensicht oft positiv beurteilt wird. Auch wenn in diesem Zusammenhang die Daten nicht "evidence based" sind, ist ein Nachsorgeschema vertretbar. Die Mitglieder der interdisziplinären Konsensuskonferenz¹² haben sich deshalb 1998 auf die folgenden Empfehlungen geeinigt:

Tabelle 8. Nachsorgeschema nach kurativ operiertem Dickdarmkrebs

- 1. Koloskopie, vollständig**
 - 5-jährlich
- 2. Endoskopie von Rektum und unterem Kolon und/oder Endoskopische Ultraschall-Untersuchung (bei Rektumkarzinom)**
 - 1/2 jährlich während der ersten 2 postoperativen Jahre
- 3. Abdominale Ultraschalluntersuchung**
 - jährlich während der ersten 3 postoperativen Jahre
- 4. Untersuchungen ohne gesicherten Benefit:**
 - Blutanalysen inkl. CEA-Titer
 - Thorax-Röntgen
 - Computertomographie

Weiterführende Literatur

1. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988; 319(9):525-32.
2. Longo WE, Johnson FE (2002) The preoperative assessment and postoperative surveillance of patients with colon and rectal cancer. *Surg Clin North Am.* 82(5):1091-108.
3. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F (1993). Reducing mortality from colorectal cancer by screening for faecal occult blood. *N Eng J Med* 328: 1365-1371.
4. Kronborg O, Fenger C, Olson J, Jörgensen OD, Søndergaard O (1996). Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 348: 1467-1471.
5. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD, Mangham CM (1996). Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 348: 1472-1477.
6. Neugut AI, Young GP (1996). Screening for colorectal cancer: an overview. In *Prevention and early detection of colorectal cancer* (eds Young GP, Rozen P, Levin B); Saunders, London, Philadelphia, pp.357-368.
7. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CB, Weiss NS (1992). A case control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 326: 653-657.
8. Biondo S, Marti-Rague J, Kreisler E, Pares D, Martin A, Navarro M, Pareja L, Jaurrieta E (2005) A prospective study of outcomes of emergency and elective surgeries for complicated colonic cancer. *Am J Surg.* 189(4):377-83
9. Marusch F, Koch A, Schmidt U, et al. • Studiengruppe „Kolon-/Rektumkarzinome (Primärtumor)“ (2002) Prospektive Multizenterstudien „Kolon-/Rektumkarzinome“ als flächendeckende chirurgische Qualitätssicherung. *Der Chirurg* 73:138–146
10. Callahan MA, Christos PJ, Gold HAT, Mushlin AI, Daly JM (2003) Influence of surgical subspecialty training on in-hospital mortality for gastrectomy and colectomy patients. *Ann Surg* 238: 629 – 39.
11. International Union Against Cancer (1997). *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 5. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 64-67
12. Seefeld U für die FAGAS: Nachsorge nach Resektion von kolorektalen Polypen und von kolorektalen Karzinomen. *Schweiz Aerztezeitung* 2001; 82: 1967-70